Aus der Herz- und Gefäßchirurgischen Klinik
Chefarzt: Professor Dr. W. Seybold-Epting
des Städtischen Krankenhauses Kaiserslautern

Einfluß der Betablockade auf die Inzidenz postoperativer Rhythmusstörungen nach aortokoronarer Bypassoperation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BARBARA ZENTZ
geb. Nottscheid
aus Büren/Westf.

1986

UNIV.
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0055

Aus der Herz- und Gefäßchirurgischen Klinik
Chefarzt: Professor Dr. W. Seybold-Epting
des Städtischen Krankenhauses Kaiserslautern

Einfluß der Betablockade auf die Inzidenz postoperativer Rhythmusstörungen nach aortokoronarer Bypassoperation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BARBARA ZENTZ
geb. Nottscheid
aus Büren/Westf.

1986

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Seybold-Epting
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. K. R. Karsch

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis Seite

Einleitung 3

Fragestellung

Material und Methoden 4

I Aufnahmekriterien in die klinische Studie

II Krankengut

a) Klinik

b) koronarangiographischer und ventrikulographischer Befund

III Struktur und Wirkungsweise des Penbutolol

IV Medikation des Penbutolol

V Prämedikation, Narkoseführung, Operation und postoperative Behandlung

VI Diagnostik der Rhythmusstörungen

Ergebnisse 10

I Häufigkeit von Rhythmusstörungen

II Nebenwirkung des Penbutolol

Diskussion der Ergebnisse 13

Zusammenfassung 16

Literaturverzeichnis 17

Tabellen 22

Abbildungen 28

Lebenslauf

Einleitung

Supra- und ventrikuläre Rhythmusstörungen stellen die häufigste peri- und postoperative Komplikation nach Eingriffen am offenen Herzen dar. Die bradykarden Rhythmusstörungen spielen dabei eine untergeordnete Rolle, da sie sehr einfach durch externes Pacen über temporär angebrachte Schrittmacherdrähte reguliert werden können. Tachycarde Rhythmusstörungen und insbesondere die supraventrikulären Tachycardien können dagegen die peri- und postoperative Kreislaufsituation erheblich beeinträchtigen. Die Häufigkeit derartiger Rhythmusstörungen wird mit 10 bis 53 % angegeben (4, 15, 17, 24, 39, 42).

Als Ursache dieser Rhythmusstörungen vermutet man einen durch den Operationsstress bedingten erhöhten Katecholaminspiegel einerseits und eine Hypersensibilität des Myokards gegenüber adrenerger Stimulation andererseits (12, 25, 31).

Zur Vermeidung dieser schwerwiegenden Komplikation wurde die prophylaktische Gabe von Digitalis, Lidocain oder Propranolol empfohlen, ohne daß eine statistisch erhärtete, prophylaktische Wirkung nachgewiesen werden konnte (1, 5, 12, 17, 24, 27, 32, 39, 40, 42, 43).

Die Tübinger Gruppe berichtete 1982 über die prophylaktische peri- und postoperative Gabe von Penbutolol nach aortokoronarer Bypassoperation. Anhand dieser prospektiven randomisierten Studie konnte eine Abnahme der Inzidenz tachykarder Rhythmusstörungen auf 7,5 % gegenüber 53 % in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (15).

Aufgrund dieser Erfahrungen wurde an der Herz- und Gefäßchirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses Kaiserslautern die postoperative Prophylaxe mit Penbutolol fortgesetzt.

Ziel dieser vorliegenden Untersuchung war es, anhand eines konsekutiven, nicht selektierten Krankengutes (mit Ausnahme der gleichen Ausschlußkriterien, die auch für die oben genannte prospektive randomisierte Studie galten) zu überprüfen, inwieweit die postoperative Penbutolol-Gabe die Häufigkeit von supra- und ventrikulären Rhythmusstörungen vermindern kann. Gleichzeitig sollte die Frage beantwortet werden, ob bei einer derartigen Prophylaxe mit unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen sei und deren Auftreten den Sinn der prophylaktischen Medikation in Frage stellen könnte.

Material und Methoden

I Aufnahmekriterien für die klinische Studie

Zur Aufnahme in die klinische Studie mußten folgende Kriterien erfüllt werden:

1. alle Patienten litten unter einer operationsbedürftigen koronaren Herzerkrankung (KHE)

2. bei der kardiologischen Diagnostik zur Herzoperation waren keine Rhythmusstörungen nachgewiesen worden

Patienten, bei denen prä-, peri- oder postoperativ eine Digitalisbehandlung durchgeführt wurde, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Berücksichtigt wurden zunächst alle 362 Patienten, die sich in der Zeit vom 1.7.1982 bis zum 30.9.1983 in der Herz- und Gefäßchirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses Kaiserslautern einer aortokoronaren Venenbypassoperation (ACVB-OP) unterzogen. Infolge der oben genannten Aufnahmekriterien verblieben 183 Patienten für unsere klinische Studie.

179 Patienten konnten aus folgenden Gründen nicht in diese Studie aufgenommen werden:
Bei 44 Patienten wurde außer der Bypassoperation noch ein Klappenersatz, eine Aneurysmektomie oder die Korrektur eines angeborenen Herzfehlers vorgenommen; bei 21 Patienten bestanden schon präoperativ Rhythmusstörungen; 73 Patienten waren präoperativ digitalisiert; 9 Patienten, bei denen neben der Anlage von Bypasses noch ein Klappenersatz oder eine Aneurysmektomie vorgenommen worden war, verstarben perioperativ; bei 32 Patienten war aus verschiedenen Gründen (arterielle Verschlußkrankheit, spastische Bronchitis, Hypotonie, manifeste Herzinsuffizienz) eine Betablockerbehandlung kontraindiziert.

II Krankengut

a) Klinik:

Von den für die Studie verbliebenen 183 Patienten waren 116 (90,7 %) Männer und 17 (9,3 %) Frauen. Der jüngste Patient war 33 Jahre alt, der älteste 71 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei 53,8 +/- 6,97 Jahren (Tabelle 1/Abb. 1).

Der am häufigsten nachweisbare Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit war die Adipositas. 55,6 % (102) unserer Patienten waren übergewichtig. Danach folgte die Hypertonie mit 33,9 % (62). 26,7 % (49) der Patienten litten unter einer Fettstoffwechselstörung, 9,2 % (17) waren Diabetiker.

Ein Herzinfarkt war bei 62,2 % (114) der Patienten bereits abgelaufen.

Bei der stationären Aufnahme nahmen von 183 Patienten 63 (34,4 %) Calciumantagonisten; 29 (15,8 %) nahmen einen Betablocker ein, 47 (25,6 %) nahmen sowonl Calciumantagonisten als auch Betablocker, und 43 (23,4 %) nahmen keines dieser Medikamente (Tabelle 2). Die Betablocker wurden am Abend vor der Operation zuletzt verabreicht, die Calciumantagonisten wurden noch am Morgen des Operationstages eingenommen.

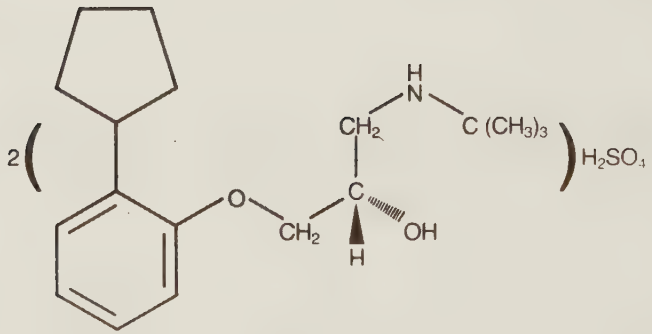
b) Ventrikulographischer und koronarangiographischer Befund:

Die anhand der Ventrikulographie bestimmte Ejektionsfraktion betrug bei 141 (85,4 %) Patienten über 50 %. Bei 24 (14,5 %) Patienten war die Auswurffraktion mit weniger als 50 % deutlich eingeschränkt. Bei den restlichen 18 Patienten war die Ventrikelfunktion nicht eindeutig zu beurteilen.

Das Verteilungsmuster der Gefäßbeteiligung sah folgendermaßen aus:
Bei 53 % der Patienten lag eine koronare Dreigefäßerkrankung vor, bei 21,3 % eine Zweigefäßerkrankung und bei 10,9 % eine Eingefäßerkrankung. 14,6 % unserer Patienten wiesen eine Hauptstammstenose auf.

III Struktur und Wirkungsweise des Penbutolol

Der Wirkstoff Penbutolol hat die chemische Summenformel C36 H60 N2 09S und weist folgende Strukturformel auf:



Die Wirkung des Penbutolol beruht auf seiner stereospezifischen Bindung an kardiale und extrakardiale Betarezeptoren. Daraus resultiert ein Schutz des Organismus vor überschießenden Erregungsimpulsen des vegetativen Nervensystems.

Die betasympatholytische Wirkung des Penbutolol ist 4 mal stärker als die des Propranolol, welches bei Vergleichen als Standardpräparat angesehen wird. Seine antiarrhythmische Wirkung wird als 5 mal stärker als die des Propranolol angegeben.

Auch die antihypertensive Wirkung des Penbutolol soll 5 mal stärker als die des Propranolol sein, und zwar sowohl durch Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes als auch durch Senkung der basalen und der durch Isoprenalin gesteigerten Plasma-Renin-Aktivität.

Wie alle Betarezeptorenblocker hat auch Penbutolol eine kardiodepressive Wirkung, die jedoch 5-6 mal schwächer sein soll als die des Propranolol. Dies wird zurückgeführt auf seine sympathomimetische Eigenwirkung.

Die Verschlechterung der Lungenfunktion durch Erhöhung des Atemwegswiderstandes wird auch nach der Gabe von Penbutolol beschrieben. Die Abnahme der Compliance ist jedoch unter Propranolol-Therapie 3 mal so hoch wie unter der Therapie mit Penbutolol (3, 10, 13, 15, 16, 17, 32).

IV Medikation des Penbutolol

Vom 1. postoperativen Tag an wurde den Patienten Penbutolol per os verabreicht. Die Dosis betrug 2 x 20 mg/die.

V Prämedikation, Narkoseführung, Operation und postoperative Behandlung

Prämedikation:

Zur Prämedikation erhielten die Patienten am Vorabend und am Morgen des OP-Tages 2 mg Rohypnol per os. Gelegentlich wurden auch 10 mg Morphin subcutan gespritzt. Zusammen mit der Prämedikation erhielten die Patienten ihre antianginöse Medikation. Lediglich auf die Gabe der Betablocker wurde am Morgen des Operationstages verzichtet.

Narkose:

Nach Narkoseeinleitung mit Rohypnol, Fentanyl und Pancuronium wurde der Patient oral intubiert. Die nasale Intubation wurde nur durchgeführt, wenn die Notwendigkeit einer längerdauernden Nachbeatmung abzusehen war. Dann wurde eine Magensonde gelegt,

außerdem ein Blasenkatheter, eine rektale und eine oesophageale Temperatursonde.

Als venöse Zugänge wurden 2 zentrale Venenkatheter gelegt - ein Jugularis interna- und ein Subclavia-Katheter - außerdem 2 periphere venöse Zugänge.

Zur exakten kontinuierlichen Blutdruckkontrolle wurde ein Seldinger-Katheter in eine A. radialis gelegt.

Als Narkoseverfahren wurde eine "variierte Neuroleptanalgesie" mit Rohypnol, Fentanyl, Ethrane und Pancuronium angewandt. Bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurden die Medikamente über einen zentralen Venenkatheter gespritzt. Nach Übergang auf totalen kardiopulmonalen Bypass wurden sämtliche Medikamente, auch Ethrane, über die Herz-Lungenmaschine gegeben. Die Beatmung konnte dann eingestellt werden, die Lungen blieben jedoch unter einem Peep von 5 cm H2O leicht geblänt, um einen völligen, längerdauernden Kollaps der Lungen zu vermeiden. Nach Übergang auf partiellen Bypass wurde die Beatmung wieder aufgenommen.

Operationstechnik:

Der Patient wird in Rückenlage gelagert und nach Hautdesinfektion mit Merphen steril abgedeckt. Danach erfolgt die mediane Sternotomie. Das Perikard wird T-förmig eröffnet. Die Aorta ascendens wird freigelegt, die obere und untere Hohlvene werden jeweils mit einem Mersileneband angeschlungen. Nach intravenöser Gabe von 400 E Heparin pro kg Körpergewicht über einen zentralen Venenkatheter werden die obere und untere Hohlvene vom rechten Vorhof aus sowie die Aorta ascendens kanüliert und nach exakter Entlüftung der arteriellen Linie mit der Herz-Lungenmaschine verbunden. Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation wird der Patient über einen Wärmeaustauscher der Herz-Lungenmaschine in mäßige Hypothermie (20-25 Grad C) abgekühlt. Nach Übergehen auf totalen kardiopulmonalen Bypass wird die Aorta ascendens abgeklemmt und damit die Koronardurchblutung unterbrochen. Unmittelbar darauf beginnt die hypotherme Infusionskardioplegie nach Brettschneider (4, 20) über die Aorta ascendens. Die kardioplegische Lösung (LK 352) wird über den rechten Vorhof abgesaugt. Nach Infusion von 2 l kardioplegischer Lösung liegt die Myokardtemperatur zwischen 15 und 18 Grad C.

Während dieser Maßnahme wird die Vena saphena magna vom rechten Bein entnommen. Die Hautinzisionen werden sofort verschlossen. Die Vene selbst wird um 180 Grad gedreht und mit Ringerlösung durchspült. Alle Äste werden ligiert. Damit ist die Bereitstellung des Venentransplantates beendet.

Nach Beendigung der Kardioplegie wird über einen Vent (Saugdrainage) die Aorta ascendens abgesaugt, um die Koronararterien blutleer zu halten. Die zu überbrückenden Koronargefäße werden aufgesucht und jeweils mit dem Skalpell scharf eröffnet. Dann werden sämtliche distalen Anastomosen am stillgelegten Herzen in fortlaufender Nahttechnik mit 6 x 0

Prolene unter Lupenvergrößerung (3,5-fach) angelegt. Währenddessen wird die Aorta ascendens und damit das

Koronarsystem durch die Saugkanüle blutleer gehalten. Nach Beendigung der distalen Anastomosen wird die Aorta ascendens entlüftet und die Aortenklemme geöffnet. An die Aorta ascendens wird tangential eine Satinskiklemme angelegt. In den ausgeschlossenen Teil der Aorta werden je nach Anzahl der Bypasses ovaläre Inzisionen in die Aortenwand gestanzt und an diese die Venentransplantate End-zu-Seit zur Herstellung der proximalen Bypassanastomosen anastomosiert. Dann werden die Bypasses mit Ringerlösung entlüftet und die Nähte werden geknüpft. Die partiell okkludierende Satinskiklemme wird abgenommen. Wenn das Herz zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu schlagen begonnen hat, erfolgt die Defibrillation mit 40 Wsec. Die Wiedererwärmung des Patienten erfolgt mit Hilfe der Herz-Lungenmaschine während des Anlegens der proximalen Anastomosen. Nach Übergehen auf partiellen extrakorporalen Bypass wird der Patient in den folgenden Minuten von der Herz-Lungenmaschine abgewöhnt. Dabei wird der Kreislauf mit dem Perfusat der Herz-Lungenmaschine soweit aufgefüllt, daß stabile und ausreichende Kreislaufverhältnisse erzielt werden. An den rechten Ventrikel werden temporäre Schrittmacherdrähte genäht, die zur Haut herausgeleitet und an einen externen Schrittmacher angeschlossen werden. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation werden die Aorta ascendens und der rechte Vorhof dekanüliert. Die Blutgerinnung wird durch Gabe von Protaminsulfat wiederhergestellt. Nach ausgiebiger Blutstillung werden 2 Mediastinal- und Perikardrainagen eingelegt, das Brustbein wird verdrahtet, und die Wunde wird schichtweise verschlossen.

Die Zahl der bei unseren Patienten angelegten Bypasses variierte zwischen 1 und 6. 7,6 % (14) der Patienten erhielten einen Singlebypass, bei 30,6 % (56) wurden 2 Bypasses angelegt, bei 35,5 % (65) 3 Bypasses, 20,7 % (38) erhielten 4 Bypasses, 4,9 % (9) erhielten 5 und 0,5 % (1) wurde mit 6 Bypässes versorgt. Der Mittelwert betrug 2,8 Bypasses pro Patient.

Die Ischämiezeit des Herzens lag bei 130 Patienten (71,0 %) zwischen 31 und 60 Minuten; nur bei 5 Patienten (2,7 %) überschritt sie 60 Minuten, bei 48 (26,2 %) Patienten betrug sie weniger als 30 Minuten.

Postoperative Intensivbehandlung:

Nach Beendigung der Operation wurde der narkotisierte Patient unter Fortführung der Beatmung und Kontrolle des EKG auf die Intensivstation gefahren. Hier wurden die vitalen Funktionen einschließlich EKG, arteriellem Blutdruck, zentralem Venendruck, ggf. linkem Vorhofdruck und Pulmonalarteriendruck, und Herzfrequenz kontinuierlich überwacht. Der Patient wurde während der ersten postoperativen Stunden nachbeatmet. Nach Entwöhnung vom Beatmungsgerät konnte die Extubation in der Regel 6-8 Stunden nach Beendigung der Operation erfolgen.

Bei der Überwachung des Patienten wurde besonderes Augenmerk auf den Serum-Kaliumspiegel und die Blutgasanalysen gelegt, um von dieser Seite her mögliche Ursachen für Rhythmusstörungen frühzeitig erkennen und beseitigen zu können.

Am 1. postoperativen Tag begann die Mobilisation der Patienten, einen Tag später wurden sie auf eine Allgemeinstation verlegt.

VI Diagnostik der Rhythmusstörungen

Von Einleitung der Narkose bis zur Verlegung auf die Allgemeinstation erfolgte eine kontinuierliche Monitorüberwachung. Auftretende Rhythmusstörungen jeglicher Art wurden auf dem EKG-Schreiber dokumentiert. Auf der Allgemeinstation erfolgten in der Regel ab dem 4. postoperativen Tag tägliche EKG-Kontrollen.

Ergebnisse

I Auftreten von Rhythmusstörungen

Perioperativ oder während der ersten 24 postoperativen Stunden traten bei 30 Patienten tachykarde supraventrikuläre Rhythmusstörungen in Form von Vorhofflimmern und -flattern auf. Diese Patienten wurden am OP-Tag bzw. am 1. postoperativen Tag digitalisiert und daher aus der klinischen Studie ausgeschlossen.

Von den verbliebenen 153 Patienten entwickelten unter Penbutolol im weiteren postoperativen Verlauf 25 Patienten (16,2 %) Rhythmusstörungen (Tabelle 3). In 14 Fällen (9,1 %) lagen supraventrikuläre Rhytnmusstörungen vor, bei 11 Patienten (7,1 %) handelte es sich um ventrikuläre Rhythmusstörungen. Bei den supraventrikulären Rhythmusstörungen handelte es sich in 13 Fällen um Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Ein Patient entwickelte eine Sinustachykardie.

Die hohe Inzidenz postoperativer Rhytnmusstörungen veranlaßte uns, die präoperative Medikation der Häufigkeit von postoperativen Rhythmusstörungen gegenüberzustellen (Tabelle 4). Hierbei zeigte sich, daß einer (3,8 %) von den 26 Patienten, die präoperativ einen Betablocker eingenommen hatten, supraventrikuläre Rhythmusstörungen entwickelte. Bei den 51 mit Calciumantagonisten vorbehandelten Patienten traten in 3 Fällen (6 %) Vornofflimmern oder Vornofflattern auf. In der Gruppe von 42 Patienten, die sowohl einen Betablocker als auch einen Calciumantagonisten eingenommen hatten, lag die Häufigkeit mit 5 Fällen bei 11,9 %; und in der Gruppe der Patienten, denen keines dieser Medikamente verabreicht wurde, betrug die Häufigkeit mit 5 Fällen 14,7 %.

Bei den Patienten, die nicht mit einem Betablocker vorbehandelt worden waren, traten postoperativ fast viermal so häufig supraventrikuläre Rhythmusstörungen auf wie bei den Patienten,

bei denen schon präoperativ eine Betablockade eingeleitet worden war.

Im Hinblick auf die Häufigkeit ventrikulärer Rhythmusstörungen konnten keine eindeutigen Unterschiede festgestellt werden zwischen den mit Betablockern und/oder Calciumantagonisten vorbehandelten Patienten und denen, die keine Medikamente dieser Gruppen eingenommen hatten (Tabelle 4).

Da es bei 30 Patienten (16,3 %) schon perioperativ und im Laufe des ersten postoperativen Tages, an dem nach einmaliger Penbutolol-Gabe noch kein wirksamer Plasmaspiegel vorlag, zu tachykarden Rhythmusstörungen kam, führten wir eine zweite Analyse durch, in der wir die Häufigkeit peri- und postoperativer Rhythmusstörungen in Abhängigkeit von der präoperativen Medikation untersuchten. Hierzu fassten wir die 30 Patienten, die perioperativ oder nach einmaliger Penbutolol-Medikation am 1. postoperativen Tag wegen tachykarder Rhythmusstörungen digitalisiert worden waren und deshalb aus der Penbutolol-Studie ausgeschlossen werden mußten, mit den 153 nur mit Penbutolol behandelten Patienten zusammen.

Hierbei zeigte sich, daß von den 29 mit einem Betablocker vorbehandelten Patienten nur 4 (13,8 %) supraventrikuläre Rhythmusstörungen entwickelten. 63 Patienten hatten präoperativ einen Calciumantagonisten eingenommen. In dieser Gruppe traten bei 15 Patienten (23,8 %) Rhythmusstörungen auf. In der Gruppe von 10 Patienten, die mit beiden Medikamenten behandelt worden waren, lag die Häufigkeit bei 21,2 %. Von den 44 Patienten, die keine derartigen Medikamente eingenommen hatten, zeigten 15 (34,0 %) tachykarde Rhythmusstörungen (Tabelle 5).

II Nebenwirkungen des Penbutolol

Unter der Behandlung mit Penbutolol traten folgende Nebenwirkungen auf, die uns zur Reduktion (Abb. 2) bzw. zum Absetzen (Abb. 3) des Medikamentes innerhalb der ersten 10 postoperativen Tage veranlaßten.

Bei 34 Patienten (22,2 %) mußten wir die tägliche Dosis des Penbutolol auf 1 x 20 mg reduzieren. Der Hauptgrund für eine Dosisreduktion lag in einer bei 28 Patienten (18,3 %) aufgetretenen Hypotonie. Weitere 4 Patienten (2,6 %) zeigten eine ausgeprägte Bradykardie, 1 Patient (0,65 %) wurde unter der Betablockerbehandlung herzinsuffizient. Bei einem Patienten (0,65 %) mußte wegen des Auftretens ventrikulärer Rhythmusstörungen zusätzlich zur Dosisreduktion des Penbutolol ein Antiarrhythmikum gegeben werden.

Bei insgesamt 37 Patienten (24,1 %) mußte die Therapie mit Penbutolol abgesetzt werden. Ursache dafür war bei 16 Patienten (10,4 %) eine ausgeprägte Hypotonie mit orthostatischen Beschwerden. 12 Patienten (7,6 %) entwickelten therapiebedürftige ventrikulare Rhythmusstörungen und wurden auf ein

Antiarrhythmikum eingestellt. Eine Bronchospastik trat bei 5 Patienten (3,2 %) auf. 3 Patienten (1,9 %) wurden bradykard, und bei einem Patienten (0,65 %) entwickelte sich eine manifeste Herzinsuffizienz.

Diskussion

Eine nach offenen Herzoperationen haufig auftretende Komplikation sind supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen. Diese Rhythmusstörungen werden als streßinduziert angesehen (4).

Hierfür sprechen auch intra-, peri- und postoperative Katecholaminbestimmungen.

Reves et al. bestimmten 1981 die Plasmaspiegel der zirkulierenden Katecholamine während aortokoronarer Bypassoperation (26). Sie stellten fest, daß es intraoperativ zu einem signifikanten Anstieg der Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen kommt. Spitzenwerte wurden gleich nach Übergang von totalem auf partiellen kardiopulmonalen Bypass im arteriellen Blut gemessen. Die Adrenalinkonzentration stieg auf das Neunfache, die Noradrenalinkonzentration auf das Doppelte des Ausgangswertes an.

Schüler et al. führten 1983 eine Untersuchung durch, in der sie die Plasmaspiegel der zirkulierenden Katecholamine prä- und mehrfach postoperativ bestimmten (37). Dabei zeigte sich, daß die Plasmaspiegel von Adrenalin, Noradrenalin und Renin nach Beendigung der Operation um das 2-bis 5-fache höher sind als die präoperativ gemessenen Ausgangswerte. Die höchsten Werte von Adrenalin und Noradrenalin wurden 2 Stunden nach der Operation festgestellt. Zum Zeitpunkt der letzten Messung, 16 Stunden postoperativ, waren die Spiegel dieser beiden Katecholamine noch fast dreimal so hoch wie präoperativ.

Die Betablockerbehandlung zur Prophylaxe supraventrikulärer Tachyarrhythmien wurde erstmals 1962 empfohlen, nachdem Black und Stephenson Pronethalol, die erste Substanz mit Betarezeptoren blockierender Wirkung, entwickelt hatten (1, 9, 40).

Boudoulas et al. untersuchten die Häufigkeit supraventrikulärer Rhythmusstörungen bei 60 Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen (4). Präoperativ waren alle Patienten mit Propranolol behandelt worden, postoperativ wurde die Betablockade nur bei 30 Patienten weitergeführt. Hierbei zeigte sich, daß in der Gruppe der prä- und postoperativ mit einem Betablocker behandelten Patienten nur in 5 % der Fälle supraventrikuläre Tachykardien auftraten. Dagegen entwickelten in der Patientengruppe, in der die Betablockerbehandlung 24 Stunden vor der Operation abgesetzt worden war, 30 % der Patienten supraventrikuläre Tachykardien.

Stephenson et al. führten eine Studie durch, in der sie die Häufigkeit supraventrikularer Arrhythmien nach aortokoronarer Bypassoperation bei postoperativ mit Propranolol behandelten und einer Kontrollgruppe unbehandelter Patienten untersuchten (39). Es stellte sich heraus, daß in der mit einem Betablocker behandelten Gruppe nur bei 8 % der Patienten supraventrikulare Rhythmusstörungen auftraten. In der Kontrollgruppe war die Häufigkeit mit 18 % deutlich höher.

In einer 1982 von der Tübinger Gruppe durchgeführten Studie wurde die Wirkung von postoperativ verabreichtem Penbutolol zur Propnylaxe supraventrikulärer Tachyarrhythmien nach aortokoronarer Bypassoperation untersucht (15). Man fand 17 % supraventrikuläre Rhythmusstörungen in der mit Penbutolol behandelten Gruppe, hingegen 53 % supraventrikuläre Arrhytnmien in der Kontrollgruppe, die keinen Betablocker erhalten natte.

In unserer Studie entwickelten von 153 Patienten, die postoperativ zur Arrnythmieprophylaxe nur mit Penbutolol behandelt wurden, 16,2 % (25 Patienten) Rhytnmusstörungen. Davon waren 9,1 % supraventrikuläre und 7,1 % ventrikuläre Rhythmusstörungen.

In der Gruppe der Patienten, die schon präoperativ mit einem Betablocker behandelt worden waren, lag die Häufigkeit supraventrikulärer Rhythmusstörungen bei 3,8 %, in der mit einem Calciumantagonisten vorbehandelten Gruppe betrug sie 6 %, in der Gruppe der Patienten, die präoperativ sowohl Calciumantagonisten als auch Betablocker eingenommen hatten, 11,9 % und in der Gruppe, die keines dieser Medikamente genommen hatte, betrug die Häufigkeit 14,7 %. Bei den präoperativ nicht mit einem Betablocker vorbehandelten Patienten traten postoperativ also fast 4 mal so häufig supraventrikuläre Rhythmusstörungen auf wie bei den Patienten, bei denen schon präoperativ eine Betablockade eingeleitet worden war.

Auffallend ist, daß die Gruppe der kombiniert mit einem Calciumantagonisten (Nifedipin) und Betablocker behandelten Patienten eine beinahe gleich hohe Inzidenz von supraventrikulären tachykarden Rhythmusstörungen (11,9 %) aufwies wie die nicht vorbehandelte Patientengruppe (14,7 %). Allerdings ist das Kollektiv der jeweiligen Gruppe zu klein, um eine statistisch gesicherte Aussage zuzulassen. Es kann daher auch keine verläßliche Aussage dadurch gemacht werden, ob nur gewisse Betablocker in Kombination mit Nifedipin "wirkungslos" sind. Diese Fragestellung geht über den Rahmen dieser Untersuchung hinaus und bedarf weiterer Abklärung.

Bei 30 Patienten traten bereits perioperativ und im Laufe des 1. postoperativen Tages supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen auf, die zunächst mit Digitalis behandelt wurden (Tabelle 6/Abb. 4). Von diesen Patienten hatten präoperativ 3 einen Betablocker eingenommen, 12 waren mit einem Calciumantagonisten behandelt worden, 5 hatten Medikamente beider Gruppen und 10 kein derartiges Medikament eingenommen.

Faßt man beide Gruppen zusammen, beträgt die Häufigkeit peri- und postoperativer supraventrikulärer Rhythmusstorungen 24 %, in der mit Betablockern vorbehandelten Gruppe jedoch nur 13,8 % (Tabellen 5 und 6).

Die Patienten unserer Studie wurden erst ab dem 1. postoperativen Tag mit Penbutolol behandelt. Zu diesem Zeitpunkt waren jedoch, wie unsere Analyse jetzt zeigte, bereits bei 20 Patienten

supraventrikuläre Rhythmusstörungen aufgetreten (Tabelle 4). Bei 10 weiteren Patienten traten im Verlauf des 1. postoperativen Tages nach der ersten Penbutolol-Gabe - also zu einem Zeitpunkt, da wahrscheinlich noch keine wirksamen Plasmaspiegel bestanden - supraventrikuläre Rhythmusstörungen auf. Das bedeutet, daß die Penbutolol-Medikation vom 1. postoperativen Tage an zu spät einsetzt. Auch die Befunde der oben geschilderten postoperativen Katecholaminbestimmungen im Serum weisen in diese Richtung. Andererseits hatte die prospektive randomisierte Studie aus Tübingen (15) gezeigt, daß die bereits präoperativ einsetzende Medikation von Penbutolol die Inzidenz supraventrikulärer tachykarder Rhythmusstörungen senken kann. Es erscheint aufgrund dieser Befunde sinnvoller, bereits zum Zeitpunkt der höchsten Katecholaminspiegel über eine ausreichende Betablockade zu verfügen. Wir würden daher heute die Medikation von Penbutolol unmittelbar präoperativ empfehlen.

Unter der Behandlung mit Penbutolol beobachteten wir die für Betablocker typischen Nebenwirkungen. So mußten wir wegen einer ausgeprägten Hypotonie bei fast einem Viertel der Patienten die Penbutolol-Therapie beenden. Bradykardie, Bronchospastik und Herzinsuffizienz waren weitere Komplikationen, die uns in einigen Fällen zur Dosisreduktion bzw. zum Absetzen der Therapie während der ersten 10 postoperativen Tage veranlaßten. Schwerwiegende Komplikationen haben wir nicht beobachtet; uns erscheint daher der Wert der prophylaktischen Gabe von Penbutolol zur Vermeidung jener häufig doch erheblich beeinträchtigenden oder sogar gefährlichen tachykarden Rhythmusstörungen bei weitem zu überwiegen. Allerdings sollte die Penbutolol-Medikation vom 3. postoperativen Tage an kritisch überwacht werden.

Zusammenfassung

Ziel unserer klinischen Studie war es, annand eines konsekutiven, nicht selektierten Krankengutes zu überprüfen, inwieweit die postoperative Penbutolol-Gabe die Häufigkeit supra- und ventrikulärer Rhythmusstörungen vermindern kann.

Bei 16,2 % der Patienten traten Rhythmusstörungen auf, davon 9,1 % supraventrikulären und 7,1 % ventrikulären Ursprungs. Bei der Gegenüberstellung von präoperativer Medikation und Häufigkeit postoperativer Rhythmusstörungen zeigte sich, daß nur bei 3,8 % der mit einem Betablocker vorbenandelten Patienten supraventrikuläre Rhythmusstörungen auftraten. Bei den präoperativ mit einem Calciumantagonisten behandelten Patienten betrug die Häufigkeit 6 %, bei den mit Betablocker und Calciumantagonisten behandelten Patienten 11,9 % und bei den Patienten, die keines dieser Medikamente genommen hatten, 14,7 %. Das Auftreten postoperativer supraventrikulärer Rhythmusstörungen ist demnach bei präoperativ nicht mit einem Betablocker vorbenandelten Patienten 4 mal so häufig wie bei schon präoperativ eingeleiteter Betablockade.

Bezüglich der ventrikulären Rhythmusstörungen waren keine wesentlichen Unterschiede feststellbar.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Therapie mit Penbutolol zur Prophylaxe peri- und postoperativer supraventrikulärer Rhythmusstörungen schon präoperativ eingeleitet werden sollte. Die Therapie sollte im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen kritisch überwacht werden.

Literaturverzeichnis

1. Black, J.W., A.F. Crowther, R.G. Shanks, L.H. Smith, A.C. Dornhorst:
A new adrenergic beta-receptor antagonist.
The Lancet, 16: 1080 (1964)

2. Boissier, J.-R., Coutte, R., Advenier, C., Gindicelli, J.F.:
Activite Beta-adrenolytique et effets hemodynamiques du Penbutolol
Therapie 28: 1251-1265 (1973)

3. Boissier, J.-R., Coutte, R., Bertin, M.C., Gindicelli, J.F.:
Effets anti-arythmisants du Penbutolol
Therapie 29: 261-269 (1974)

4. Boudoulas, H., R.P. Lewis, G.L. Snyder, Karayannacos, P., J.S. Vasko:
Beneficial effect of continuation of propranolol through coronary bypass surgery.
Ann Thorac Surg 26: 222 (1978)

5. Csiesko, J.F., M.H. Schatzlein, R.D. King:
Immediate postoperative digitalisation in the prophylaxis of supraventricular arrhythmias following coronary artery bypass.
J. Thorac Cardiovasc Surg 81: 419 (1981)

6. Cysne, E., M.J. Moraes, E.R. Machado, F.M. Abilio, M.A. Cunha, L. Feitosa, R. Giambroni, A.G. de Oranges, E. Freitas, D.J. de Moraes:
Perfusion with a cold cardioplegic solution.
Arq. Bras. Cardiol 39: 269 (1982)

7. Deutsch S., S.E. Dalen:
Indications for prophylactic digitalisation.
Anaestnesiology 30: 648 (1969)

8. Gettes, L.S., B. Surawicz:
Long-term prevention of paroxysmal arrhythmias with propranolol therapy.
Am. J Med Science 254: 257 (1967)

9. Gianelly, R., D.C. Harrison:
Propranolol in the treatment and prevention of cardiac arrhythmias.
Ann Intern Med 66: 667 (1967)

10. Gindicelli, J.F., Richer, Ch., Chauvin, M., Idrissi, N., Berdeaux, A.:
Comparative Beta-Adrenoceptor blocking effects and pharmacokinetics of penbutolol and propranolol in man
Brit.J.clin.Pharmac. 4: 135-140 (1977)

11. Glisson, T.C., A.A. El-Etr, K.B. Ramakrishnaiah:
Levels of circulating norepinephrine and epinephrine before, during and after cardiopulmonary bypass in man.
J Thorac Cardiovasc Surg 17: 928 (1976)

12. Harrison, D.C., J.R. Griffin, T.J. Fiene:
Effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in patients with atrial arrhythmias.
New England Journal of Medicine 19: 410 (1965)

13. Hauger-Klevene, J.H., Levin, G.M.:
Renin kinetics in Hypertension: effect of propranolol and penbutolol
Medicina (Buenos Aires) 36: 212-218 (1976)

14. Hine I.P., W.G. Wood, R.W. Mainwarin-Burton M.J. Butler, M.H. Irving, B. Booker:
The adrenergic response to surgery involving cardiopulmonary bypass, as measured by plasma and urinary catecholamine concentrations.
Cardiovasc Med 3: 521 (1978)

15. Holtz, K., C. Huth, W. Seybold-Epting:
Prophylactic beta-blocker treatment for prevention of postoperative rhythm disturbances in aorto-coronary bypass-operations: A prospective randomized study.
11. Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für Herz- und Gefäßchir. Bad Nauheim (1982)

16. Holtzmann, M.:
Die Rhythmusstörungen des Herzens.
Springer-Verlag, Handbuch der Inneren Medizin 9: 8 (1983)

17. Johnson, L.W.,R.A. Dickstein, C.T. Fruehan, P. Kane, J.L. Potts, H. Smulyan, W.R. Webb, R.H. Eich:
Prophylactic digitalization for coronary bypass surgery.
Circulation 53: 819 (1976)

18. Jones E.L., J.A. Kaplan,E.R. Dorney:
Propranolol therapy in patients undergoing myocardial revascularization.
Am J Cardiol 38: 696 (1976)

19. Kaiser, J.:
Untersuchungen zur Spezifität der Wirkungen von Penbutolol und Propranolol unter Berücksichtigung der optischen Isomeren.
Drug Res. 30: 427 (1980)

20. Kaiser, J., G. Härtfelder, E. Lindner, B. Schölkens:
Zur Pharmakologie des Betarezeptorenblockers Penbutolol.
Drug Res. 30: 420 (1980)

21. Kaufmann, B.:
Ein sterisch reiner Betablocker.
Selecta 23: 1364 (1981)

22. Kirsh M.M., D.M. Behrendt, A.P. Jackson:
Myocardial revascularisation in patients receiving long-term propranolol therapy.
Ann. Thorac Surg 25: 117 (1978)

23. Lehmann, M., E. Escnenbruch, P. Tollenaere, K. Drewniok, D. Betzendörfer, J. Keul, H. Roskamm, M. Schmutziger:
Simultane Mehrfachbestimmung von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin im koronarvenösen und aortalen Blut sowie im rechtsatrialen Gewebe des suffizienten Herzens während Bypass-Chirurgie.
Herz 8: 47 (1983)

24. Mills, S.A., G.V. Poole, R.H. Breyer, R.H. Holliday, P.A., S.W. Lavender, K.R. Blanton, A.S. Hudspeth, F.R. Johnston, A.R. Cordell:
Digoxin and propranolol in the prophylaxis of dysrhythmias after coronary bypass grafting.
Circulation 68: 222 (1983)

25. Mohr, R., A. Smolinsky, D.A. Goor:
Prevention of supraventricular tachyarrhythmia with low-dose propranolol after coronary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg 81: 840 (1981)

26. Morrison, J., T. Killip:
Serum digitalis and arrhythmias in patients undergoing cardiopulmonary bypass.
Circulation 47: 341 (1973)

27. O'Kane, H., A. Geha, A. Baue, R. Kleiger, R. Krone, G. Ch. Oliver:
Prophylactic digitalisation in aorto coronary bypass patients.
Circulation 45: 199 (1972)

28. Palm, D.:
Adrenerge Betarezeptoren-Charakterisierung und Dynamik der Wirkorte von Betarezeptorenblockern und Betasympathomimetika.
In: Palm, D., W. Rudolph: Carazolol Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford - Princeton, 29 (1980)

29. Petersen, P., Becker, H.J., Becker, C.D., Kaltenbach, M.:
Bestimmung des Wirkungseintritts und der Wirkungsdauer verschiedener Betasympatholytika
Verh. dtsch.Ges. Inn. Med. 80: 1093-1095 (1974)

30. Replogle, R., M. Levy, R. DeWall:
Catecholamines and serotonin response to cardiopulmonary bypass.
J Thorac Cardiovasc Surg 44: 638 (1962)

31. Reves, J.G., R.B. Karp, E.E. Buttner, S. Tosone, L.R. Smith, P.N. Samuelson, G.R. Kreusch, S. Oparil:
Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man.
Circulation 66:, 49 (1982)

32. Roffmann, J.A., A. Fieldman:
Digoxin and propranolol in the prophylaxis of supraventricular tachydysrhythmias after coronary artery bypass surgery.
Ann Thorac Surg 31: 496 (1981)

33. Rose, M.R., E. Glassman, F.C. Spencer:
Arrhythmias following cardiac surgery.
Am Heart J 89: 288 (1974)

34. Rosen, M.R., A.L. Wit, B.F. Hoffmann:
Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias.
Am Heart J 89: 391 (1975)

35. Ruigrok, T.J.C., D. de Moes, C. Borst:
Bretschneider's histidine-buffered cardioplegic solution and the calcium paradox.
J Thorac Cardiovasc Surg 86: 412 (1983)

36. Salazar, C., W. Frishman, S.Friedman, J. Patel, Yen tse Lin, Y. Oka, R.W.M. Frater, R.M. Becker:
Betablockade therapy for supraventricular tachyarrhythmias after coronary surgery: A propranolol withdrawal snydrome?
Angiology 30: 816 (1979)

37. Schüler, S., H. Liebau, R. Hetzer, N. Schön, H.G. Borst:
Plasma-Katecholamin- und Reninspiegel nach offenen Herzoperationen.
13. Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für Herz- und Gefäßchir. Bad Nauheim (1984)

38. Slogoff, S., A.S. Keats, E. Ott:
Preoperative propranolol therapy and aortocoronary bypass operation.
JAMA 240: 1487 (1978)

39. Stephenson, L.W., H. MacVaugh, III, D.N. Tomasello, M.E. Josephenson:
Propranolol for prevention of postoperative cardiac arrhythmias: A randomized study.
Ann Thorac Surg 29: 113 (1980)

40. Stock, J.P.P.:
Beta-adrenergic receptor blockade in cardiac arrhythmias.
British Medical Journal 16: 1230 (1963)

41. Thorman, J., F. Schwartz:
Long-term observation of cardiac arrhythmias during and after cardiac surgery.
Scand J Thorac Cardiovasc Surg 10: 31 (1976)

42. Tyras, D.H., J.C. Stothert, Jr., G.C. Kaiser, H.B. Barner, J.E. Codd, V.L. Willman:
Supraventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularisation: A randomized trial of prophylactic digitalization.
J Thorac Cardiovasc Surg 77: 310 (1979)

43. Wechsler, A.S.:
Assessment of prospectively randomized patients receiving propranolol therapy before coronary bypass operation.
Ann Thorac Surg 30: 128 (1980)

44. Wissenschaftliche Monographie:
Betapressin
Hoechst, Okt. 1980

Tab. 1

Altersverteilung

30-39 Jahre	6 Patienten	3,2 %
40-49 Jahre	41 Patienten	22,4 %
50-59 Jahre	103 Patienten	56,2 %
60-69 Jahre	30 Patienten	16,4 %
70-79 Jahre	3 Patienten	1,6 %

Tab. 2

Präoperative Medikation

n = 183

Betablocker:	29 Patienten	15,7 %
Calciumantagonisten:	63 Patienten	34,4 %
beides:	47 Patienten	25,6 %
keines:	44 Patienten	24,0 %

Tab. 3

Häufigkeit supra- und ventrikulärer Rhythmusstörungen

n = 153

supraventrikuläre Rhythmusstörungen	14 Patienten	9,1 %
ventrikuläre Rhythmusstörungen	11 Patienten	7,1 %
	25 Patienten	16,2 %

Tab. 4

Häufigkeit postoperativer Rhythmusstörungen in Abhängigkeit von präoperativer Medikation

n = 153

präop. Med.	n	postop. suprav. Rhythmusstör.	%	postop.ventr. Rhythmusstör.	%
Betablocker	26	1	3,8	3	11,5
Ca.-Antag.	51	3	6,0	3	5,8
beides	42	5	11,9	3	7,1
keines	34	5	14,7	2	5,8

Tab. 5

Häufigkeit peri- und postoperativer Rhythmusstörungen in Abhängigkeit von präoperativer Medikation

n = 183

präop.Medikation	n	supraventrik. Rhythmusstörungen	%
Betablocker	29	4	13,8
Calciumantag.	63	15	23,8
beides	47	10	21,2
keines	44	15	34,0

Tab. 6

Auftreten peri- und postoperativer Rhythmusstörungen

n = 183

OP-Tag	n = 20	45,45 %
1. postop. Tag	n = 10	22,70 %
2. postop. Tag	n = 4	9,10 %
3. postop. Tag	n = 1	2,30 %
4. postop. Tag	n = 2	4,50 %
5. postop. Tag	n = 3	6,80 %
6. postop. Tag	n = 1	2,30 %
7. postop. Tag	n = 0	-
später	n = 3	6,80 %

Abb. 1

Altersverteilung

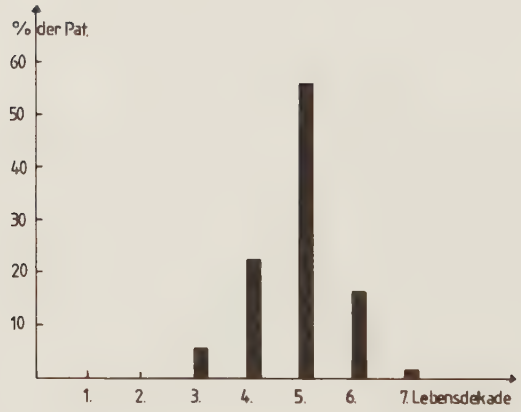


Abb. 2

Reduktion des Penbutolol in Abhängigkeit vom OP-Tag

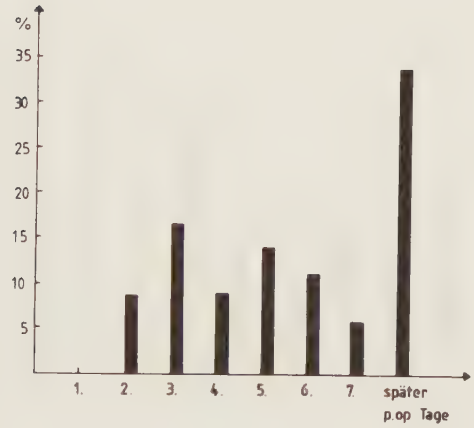


Abb. 3

Absetzen des Penbutolol in Abhängigkeit vom OP-Tag

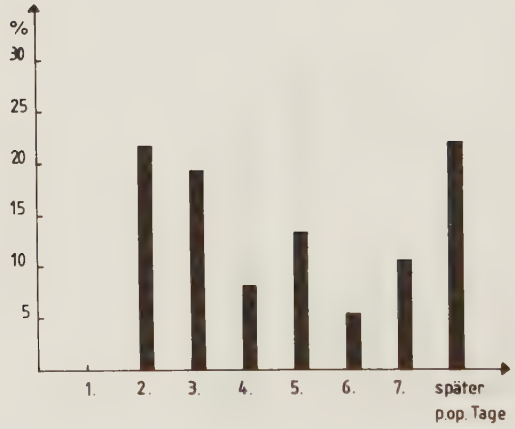
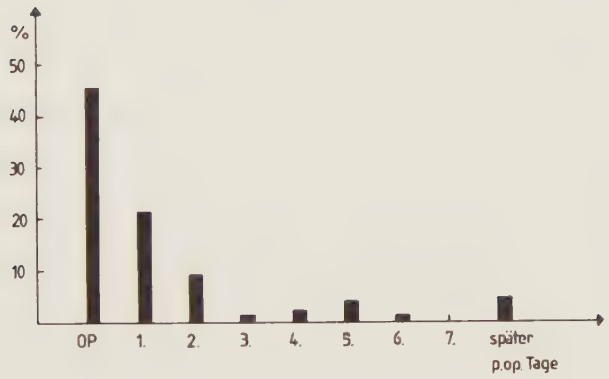


Abb. 4

Auftreten peri- und postoperativer Rhythmusstörungen



Lebenslauf

Barbara Zentz

29.2.1956	geboren als erstes Kind des Lehrers Hubert Nottscheid und seiner Ehefrau Marlies, geb. Droll, Hausfrau, in Büren/Westfalen
1963	Einschulung in die Volksschule Büren
1967	Wechsel zum Gymnasium, Liebfrauenschule in Büren
6/1975	Abitur an der Liebfrauenschule
4/1976	Zulassung zum Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
4/1978	Ärztliche Vorprüfung
3/1979	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
4/1981	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
21.4.1982	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
7/1982 bis 12/1983	Assistentin an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Städt. Krankenhauses Kaiserslautern
ab 1/1984	Assistentin an der I. Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses Kaiserslautern
ab 10/1985	verheiratet mit Dr. Axel Zentz, Arzt